

Р. М. Хаитов, академик РАМН,
доктор медицинских наук,
профессор

Б. В. Пинегин, профессор,
доктор медицинских наук

Т. М. Андропова

ГНЦ — Институт иммунологии
МЗ РФ, Институт биоорганической
химии им. М. М. и Ю. А. Овчинниковых РАН

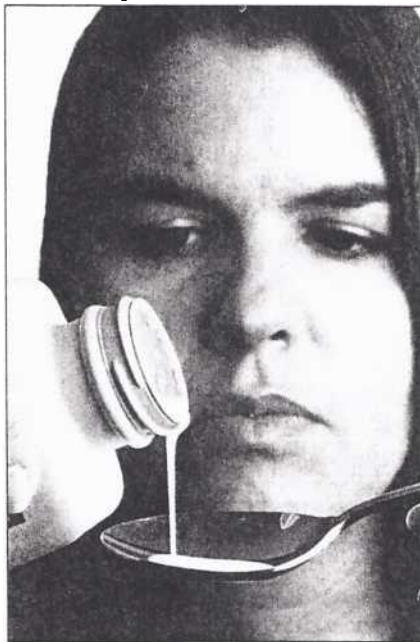
Отечественные ИММУНОТРОПНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА последнего поколения и стратегия их применения

• Введение

Современная патология характеризуется ростом заболеваний, связанных с вторичной иммунологической недостаточностью. Она проявляется в частых, вялотекущих, рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях дыхательного, желудочно-кишечного и урогенитального трактов, кожи и мягких тканей. Применение антибактериальных лекарственных средств нередко бывает малоэффективным или вообще неэффективным. Становится очевидным, что без повышения иммунологической реактивности трудно (или невозможно) добиться хорошего клинического эффекта при различных хронических инфекционно-воспалительных процессах. Одним из главных методов коррекции иммунитета является применение иммуностропных лекарственных средств (ИТЛС). В настоящее время врач-иммунолог располагает достаточно большим набором таких препаратов. По происхождению их можно разделить на три группы: полимерные, экзогенные и эндогенные [20]. В данном обзоре представлены только те ИТЛС, которые разработаны и внедрены в клиническую практику за последнее десятилетие и являются новейшими достижениями отечественной науки.

• Полимерные ИТЛС

К полимерным ИТЛС, полученным с помощью направленного химического синтеза, относится препарат полиоксидоний (выпускается в виде ампул по 3 мг). Он представляет собой N-оксидированное производное полиэтиленпиперозина с



высоким молекулярным весом [13,15]. Препарат обладает широким спектром иммунофармакологического воздействия. Он стимулирует функциональную активность трех важнейших субпопуляций фагоцитов: подвижных макрофагов тканей, циркулирующих фагоцитов крови и оседлых фагоцитов ретикуло-эндотелиальной ткани. Это проявляется в повышенной способности фагоцитов поглощать и переваривать микробы, в образовании активных форм кислорода, повышении миграционной активности нейтрофилов. Результатом активации оседлых макрофагов ретикуло-эндотелиальной системы под влиянием полиоксидония является более эффективная элиминация из организма чужеродных частиц. Суммарным следствием активации факторов естественного иммунитета является повышение устойчивости животных к экспериментальным

бактериальным и вирусным инфекциям. Полиоксидоний повышает также функциональную активность Т- и В-лимфоцитов, усиливая кооперативное взаимодействие между этими двумя важнейшими клеточными популяциями. При введении экспериментальным животным полиоксидония совместно с каким-либо антигеном наблюдается более чем десятикратное усиление антителообразования к этому антигену. Этот эффект отмечается к Т-зависимым и Т-независимым антигенам как животного, так и микробного происхождения. Полиоксидоний способен активировать иммунные реакции у животных с тяжелыми формами иммунодефицитов, в частности усиливать антителообразование у:

- мышей с врожденной аплазией тимуса (мыши nude);
- мышей с искусственно созданным дефицитом Т-системы иммунитета (В-мышь);
- мышей с искусственно индуцированной вследствие введения циклофосфамида деструкцией В-системы иммунитета;
- старых мышей с возрастным иммунодефицитом.

Кроме того, для полиоксидония характерно еще одно важное качество, не связанное с активацией иммунной системы: он обладает детоксицирующими свойствами. В силу своего молекулярного веса и наличия на поверхности молекулы большого количества различных активных групп он активно адсорбирует как растворимые токсические субстанции, так и микрочастицы, циркулирующие в крови. Полиоксидоний также обладает ►

способностью снижать токсичность ряда лекарственных средств.

Препарат рекомендуется в качестве иммуномодулятора в комплексной терапии заболеваний или состояний, сопровождающихся угнетением иммунитета, так как при этих патологических процессах казал высокую клиническую эффективность. Он назначается внутримышечно, 5-7 инъекций на курс. ХНЗЛ были использованы две схемы лечения с разовыми дозами 6 мг (1-я) и 12 мг (2-я). При лечении полиоксидонием больных хроническим бронхитом в фазе ремиссии было отмечено удлинение сроков ремиссии и исчезновение астенического синдрома. Хороший эффект (быстрое купирование симптомов заболевания, сокращение сроков нетрудоспособности, достижение стойкой ремиссии, нормализация лабораторных показателей и др.) дали 1-я и 2-я схемы лечения в 63,6 и 77,8% случаев соответственно. Назначение в качестве препарата сравнения иммуномодулятора нуклеината натрия дает положительные результаты у 51,4% больных. Лечение полиоксидонием больных хроническим бронхитом в период обострения в комплексе с антибиотиками способствовало значительному улучшению их общего состояния, при этом уменьшались слабость, потливость, кашель и количество выделяемой мокроты, нормализовалась температура, исчезали хрипы в легких. Применение 1-й и 2-й схем лечения привело к хорошему эффекту у 66,6 и 87,5% больных соответственно. При лечении нуклеинатом натрия хороший эффект был только у 54,5%. При применении плацебо как в стадии ремиссии, так и в период обострения наблюдался только удовлетворительный эффект: купирование симптомов заболевания и положительная динамика в лабораторно-инструментальных данных.

У больных под воздействием полиоксидония происходила нормализация иммунологических показателей: увеличение CD3 Т-лимфоцитов, увеличение NK-активности, нормализация функциональной активности фагоцитарных клеток.

У пациентов с хроническим рецидивирующим фурункулезом в стадии ремиссии наблюдалось значительное удлинение ремиссии и снижение симптомов интоксикации. Хорошие результаты получены при применении 1-й и 2-й схем лечения у 60 и 81,8% больных соответственно. У больных, получавших нуклеинат натрия, наблюдался только удовлетворительный эффект (33,3%). У больных, получавших плацебо, положительной динамики клинической картины не выявлено. При применении полиоксидония в комплексе с антибиотиками у больных фурункулезом в стадии обострения происходила быстрая регрессия фурункулов, уменьшение их количества, уменьшение симптомов интоксикации. Хороший эффект при применении 1-й и 2-й схем лечения был у 80 и 90,9% больных соответственно. Положительная клиническая картина сопровождалась нормализацией иммунологических показателей. Ярким примером клинической эффективности препарата являются результаты, полученные при лечении хирургических инфекций: сепсиса, перитонита, абсцессов и инфильтратов брюшной полости, гнойно-воспалительных процессов в малом тазу [11,18]. В группе, получавшей полиоксидоний, хорошие и отличные показатели наблюдались у 75 и 80% больных соответственно. В контрольной группе хороший и отличный результат был получен у 42% больных.

Хороший клинический эффект полиоксидония при хирургических инфекциях в значительной степени связан с его способностью усиливать процессы регенерации. Это проявлялось в быстром очищении раны от гнойно-некротических масс, ее эпителизации и сокращении сроков заживления (на 21%). Включение полиоксидония в комплексное лечение гнойно-раневых инфекций способствовало быстрому очищению раны от микроорганизмов.

У всех больных, имеющих в послеоперационный период гнойно-септические осложнения, наблюдались нарушения иммунного статуса, степень выраженности которых за-

висела от тяжести этого осложнения: снижалась функциональная активность фагоцитарных клеток, уменьшался уровень CD3 и CD4 Т-лимфоцитов и IgG. Применение полиоксидония существенно улучшало ряд биохимических и иммунологических параметров у хирургических больных. Во всех группах, получавших этот препарат, в отличие от контрольной группы снижалась активность печеночных ферментов (АСТ и АЛТ), уровень билирубина, креатинина и мочевины сыворотки крови, что, вероятно, связано с антиоксидантными и детоксицирующими свойствами полиоксидония.

• ИТЛС экзогенного происхождения

К ИТЛС экзогенного происхождения относятся препараты бактериального и грибкового происхождения. К медицинскому применению разрешены такие средства микробного происхождения, как БЦЖ, пирогенал, продигозан, нуклеинат натрия, рибомунил, бронхомунал и др. Все они обладают способностью усиливать функциональную активность нейтрофилов и макрофагов [7]. Как известно, микобактерии туберкулеза, входящие в состав полного адьюванта Фрейнда, обладают выраженной способностью стимулировать неспецифическую резистентность, клеточный и гуморальный иммунитет. Анализ компонентов микобактерий, ответственных за этот стимулирующий эффект, привел к открытию в составе пептидогликана клеточной стенки этих и практически всех других бактерий нового мощного иммуностимулятора — мурамилдипептида [22, 23]. Российские специалисты почти одновременно с французскими исследователями выделили из противоопухолевого препарата бластолизина — гидролизата клеточной стенки *L.hulgaricus* вещество, сходное по химической структуре, которое в дальнейшем было получено синтетическим путем [1]. Оно успешно прошло клинические испытания и получило фармакопейное название ликолипид. Он выпускается в таблетированной форме по 10 мг и 1 мг. Препарат показал полную без-

вредность и высокую эффективность при ряде вторичных иммунодефицитных состояний [6]. Главной мишенью ликопида в организме являются клетки моноритарно-макрофагального ряда. Он усиливает практически все функции клеток этой системы, в частности обеспечивает следующие процессы:

- поглощение и киллинг микроорганизмов, вероятно за счет активации лизосомальных ферментов и образования активных форм кислорода;
- киллинг чужеродных клеток (опухолевых и вирусинфицированных);
- экспрессию HLA-DR антигенов;
- синтез цитокинов (ИЛ-1, TNF, колониестимулирующий фактор, g-интерферон и др.). Благодаря вышперечисленным свойствам ликопид обладает следующими клиническими эффектами:
- антиинфекционным;
- противовоспалительным;
- репаративным;
- лейкопоэтическим;
- противоопухолевым (в эксперименте);
- детоксицирующим и гепатопротекторным.

В ряде случаев ликопид эффективен и в виде монотерапии. Так, его своевременное применение по 1 мг 3 раза в день в течение 10 дней в профилактических целях позволило существенно снизить (в 2,5 раза) сезонные острые респираторные заболевания. В самом начале развития патологического процесса ликопид оказывается эффективным (по 10 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней) при папилломатозе шейки матки.

Применение его по той же схеме после хирургического лечения позволило свести практически к нулю рецидив папилломатоза. При использовании в качестве препарата сравнения нуклеината натрия эффективность лечения составила около 60%. Ликопид оказался также высокоэффективным при комплексной терапии острых и хронических герпетических инфекций всех локализаций. Схема лечения зависит от тяжести патологического процесса. При легких и средней тяжести формах заболевания ликопид целесообразно принимать по 2 мг 3 раза в день, при тяжелых — по

10 мг 2-3 раза в день в течение 10 дней. Его комбинация с противовирусными средствами позволяет быстро купировать патологический процесс и вызвать стойкую ремиссию в течение года и более. Препарат хорошо взаимодействует не только с противовирусными средствами, но и с препаратами интерферона и их индукторами.

Высока клиническая эффективность ликопида и в комплексном лечении такого тяжелого заболевания, как туберкулез легких. Его назначение тремя курсами по 6-7 дней с интервалами в две недели с разовой дозой 10 мг ведет к более быстрому закрытию каверн и прекращению бактерионосительства.

Применение ликопида с целью профилактики хирургических инфекций позволило в несколько раз сократить частоту их развития. При наличии развившегося осложнения ликопид препятствует прогрессированию патологического процесса, возникновению новых осложнений, развитию пневмоний. Кроме того, он показал высокую клиническую эффективность практически при всех видах долго не заживающих ран, а также при трофических язвах.

Клинический эффект, как правило, сопровождается и выраженным улучшением иммунологических показателей. Наиболее четко это показано на примере хирургических инфекций [5,19,21]. Как при профилактике, так и при лечении этих инфекций ликопид оказывал положительное воздействие на гематологические, биохимические и иммунологические параметры. У больных, принимавших по 3 мг ликопида в течение 10 дней, по сравнению с больными, получавшими плацебо, были отмечены следующие статистически значимые положительные изменения:

- повышение количества лейкоцитов, в основном за счет нейтрофилов;
- повышение уровня гемоглобина, общего белка и альбумина;
- понижение уровня билирубина, мочевины и креатинина;
- повышение функциональной активности фагоцитов, определяемой

по способности образовывать активные формы кислорода;

- повышение количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов и НК-клеток.

• ИТЛС происхождения **эндогенного**

В настоящее время в качестве ИТЛС эндогенного происхождения для профилактики и лечения вторичных иммунодефицитов применяются иммунорегуляторные пептиды, полученные из центральных органов иммунитета: тимуса и костного мозга и цитокины.

Из ИТЛС, полученных из костного мозга, достаточно широко распространен миелопид (выпускается в ампулах по 3 мг, разработка которого началась в начале 70-х годов, после того как было обнаружено, что костный мозг продуцирует группу биорегуляторных пептидных медиаторов, названных миелопептидами [14]. Эти биологически активные медиаторы обладают способностью стимулировать различные звенья иммунного ответа, особенно гуморальный иммунитет [10]. В состав миелопида входят шесть низкомолекулярных миелопептидов (МП) с молекулярной массой 500-3000 D, выделенных из супернатанта культуры клеток костного мозга свиньи методом твердофазной экстракции. Каждый миелопептид обладает определенным биологическим действием, совокупность которых и обуславливает его клинический эффект. МП-1 восстанавливает нормальный баланс активности Т-хелперов и Т-супрессоров. МП-2 подавляет пролиферацию злокачественных клеток и существенно снижает способность опухолевых клеток продуцировать токсические субстанции, подавляющие функциональную активность Т-лимфоцитов. МП-3 стимулирует активность фагоцитарного звена иммунитета и, следовательно, повышает антиинфекционный иммунитет. МП-4 оказывает влияние на дифференцировку гемopoэтических клеток, способствуя их более быстрому созреванию, т.е. обладает лейкопоэтическим эффектом. »►

Миелопид нашел применение в клинике для восстановления нормального функционирования иммунной системы при различных патологических состояниях.

Включение миелопида в комплексную терапию хронических неспецифических заболеваний легких существенно улучшает клиническое состояние больных и значительно увеличивает продолжительность ремиссии (до одного года и более у 78%). Применение миелопида в комплексной терапии гнойно-воспалительных процессов позволяет добиться быстрой и полной санации очага инфекции и увеличивает эффективность действия антибиотиков. Так, у больных, перенесших различные операции на сердце, пневмония и нагноение раны с медиастинитом возникли в 15,5 и 18,9% случаев в контрольной группе, в опытной группе эти осложнения наблюдались у 6,7 и 10,8% соответственно. Следует отметить, что осложнения, развившиеся у больных, получавших миелопид, протекали на фоне менее выраженной интоксикации и лихорадки, умеренного лейкоцитоза и сопровождалась незначительным гнойным отделяемым из раны. Клиническое улучшение у больных, получавших миелопид, наступало на 12-14-й день, у больных контрольной группы — на 17-21-й день после операции. Миелопид оказался также эффективным в комплексном лечении переломов нижней челюсти [17].

Иммунологическое исследование показало, что уже на первые-вторые сутки после операции у больных развивается выраженный иммунодефицит, при котором страдают практически все звенья иммунной системы. Проведение сразу после операции иммунотерапии с помощью миелопида приводило к значительному ускорению восстановления всех показателей иммунитета. Количество Т- и В-лимфоцитов и Т-хелперов у таких больных достигало нормальных значений уже на седьмые-восьмые сутки. Также происходило восстановление функциональной активности Т- и В-лимфоцитов, определяемое

Патологические состояния, при которых рекомендовано применение полиоксидония:

- хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ);
- острые и хронические гнойно-септические заболевания;
- острые и хронические бактериальные и вирусные инфекции;
- угнетение регенераторных процессов при переломах, ожогах, некрозах;
- пии у онкологических больных;
- радиационный иммунодефицит;
- анемия, токсикозы;
- профилактика острых и хронических инфекций.
- острые и хронические герпетические инфекции всех локализаций;

Патологические состояния, при которых рекомендуется применение ликопида:

- хронические неспецифические заболевания бронхо-легочного аппарата;
- туберкулез легких;
- бронхиальная астма, осложненная вторичной иммунологической недостаточностью;
- папилломатоз шейки матки и вагинозы;
- хирургические инфекции и трофические язвы различного происхождения;
- псориаз.

званные бактериальными и вирусными инфекциями;

Патологические состояния, при которых рекомендовано применение миелопида:

- хронические заболевания дыхательных путей (ларингиты, трахеиты, бронхиты, пневмонии) в стадии обострения;
- хронические гнойно-воспалительные процессы любой локализации;
- иммунодефицитные состояния, вы-
- atopические дерматиты, нейродерматиты и пиодермии;
- острые лимфобластные и миелобластные лейкозы и неходжкинские Т- и В-клеточные лимфомы.

нечностей, гнойно-септические послеоперационные осложнения [4];

Патологические состояния, при которых применяется иммунофан:

- хронические бактериальные и вирусные инфекции [8], в том числе бруцеллез, гепатит В, оппортунистические инфекции у больных СПИДом;
- длительно не заживающие раны ко-
- онкологические заболевания;
- ожоговый шок, острая ожоговая токсемия, сочетанная травма.

по способности синтезировать ИЛ-2 и иммуноглобулины соответственно [3].

Травма, так же как и оперативное вмешательство, ведет к развитию иммунодефицита, которое прежде всего проявляется в понижении уровня Т-клеток уже на следующие сутки. Без иммуностимуляции это иммунодефицитное состояние сохранялось в течение трех недель. Применение миелопида вело к существенному улучшению иммунологических показателей; количество Т-лимфоцитов возвращалось к норме на седьмой день. Восстановление иммунологических показателей четко коррелировало с улучше-

нием клинической картины заболевания [17].

Из ИТЛС, полученных из тимуса, в клинической практике нашел применение целый ряд препаратов нескольких поколений. Толчком к их созданию стало открытие нового класса биологически активных соединений — пептидных гормонов тимуса [24]. К ним относится семейство тимозинов, тимопоэтинови сывороточный тимический фактор — тимулин. Эти тимические пептиды при поступлении в кровь оказывают влияние на всю периферическую иммунную систему, стимулируя рост и пролиферацию лимфоидных клеток. Установление этого »►

- угнетение иммунитета и кровотока после радио- и химиотера-

факта явилось мощным толчком к созданию ИТЛС тимического происхождения.

К ИТЛС первого поколения относятся препараты, полученные на основе экстрактов ткани тимуса: тактивин, тималин, тимоптин, тимактид и др. Из этих препаратов в хирургической практике наиболее часто используют тактивин, представляющий собой комплекс пептидов, экстрагированных из тимуса крупного рогатого скота [2]. Он является эффективным иммунокорректирующим средством, увеличивает число Т-лимфоцитов, которое, как правило, понижается при вторичных иммунодефицитных состояниях, усиливает их функциональную активность, определяемую по способности продуцировать цитокины, стимулирует активность естественных киллеров, стволовых гемопоэтических клеток и нормализует ряд других показателей, характеризующих напряженность Т-клеточного иммунитета [16].

Клиническая эффективность тимических препаратов первого поколения не вызывает сомнения. Но у них есть один недостаток: они представляют собой неразделенную смесь биологически активных пептидов и их достаточно трудно стандартизовать. Прогресс в области ИТЛС тимического происхождения шел по линии создания препаратов 2-го и 3-го поколения, представляющих собой синтетические аналоги естественных гормонов тимуса: альфа-один-тимозина и тимопоэтина или фрагментов этих гормонов, обладающих биологической активностью. Последнее направление оказалось наиболее продуктивным, особенно в отношении тимопоэтина. На основе одного из активных фрагментов, включающего аминокислотные остатки 32-36-тимопоэтина, создан препарат тимопентин, получивший на Западе разрешение на медицинское применение [25]. и иммунофан [8], получивший разрешение на медицинское применение в России и представляющий собой синтетический гексапептид, аналог участка 32-36-тимопоэтина. Иммунофан выпускают в ампулах в виде 0,005% по 1 мл.

Изучение механизма действия показало [8], что иммунофан:

- восстанавливает продукцию тимического гормона тималина (у тимектомированных мышей — до значений, характерных для нормальных животных);
- усиливает в опытах *in vitro* и *in vivo* выработку ИЛ-2 лимфоцитами, стимулированными Т-митогенами;
- оказывает иммуномодулирующее действие на продукцию ФНО, т. е. повышает пониженное и понижает повышенное его образование;
- стимулирует *in vitro* образование IgG, IgA, IgM, причем стимуляция синтеза IgA происходит в культуре лимфоцитов, полученных от больных селективным IgA-дефицитом;
- ингибирует *in vitro* образование IgE в культурах лимфоцитов, полученных из периферической крови больных с аллергиями;
- обладает адьювантным эффектом, что проявляется в повышении иммуногенности вакцин против клещевого энцефалита и гепатита А.

При проведении клинических испытаний иммунофан показал себя высоко эффективным средством в плане восстановления нарушенной иммунологической реактивности при хронических бактериальных и вирусных инфекциях, хирургических инфекциях, онкологических заболеваниях [8].

Его применение в комплексном лечении особенно тяжелых послеоперационных осложнений позволило существенно снизить летальность. Так, летальность у больных с нагноившейся гематомой печени, септической пневмонией и перитонитом, не получавших иммунофан, составила 100, 80 и 78%, при применении же в комплексном лечении этих больных иммунофана летальность составила 33, 33 и 50% соответственно. Как правило, у этих пациентов наблюдаются явления дезинтеграции всей иммунной системы. Она проявляется в понижении клеточного иммунитета (снижение всех популяций Т-лимфоцитов и их функциональной активности) и активации гуморального иммунитета (увеличение уровня IgG, IgM и циркулирующих иммунных комплексов) [9]. Применение иммунофана позволило быстро и эффективно нормализовать измененные параме-

тры иммунологической реактивности.

Помимо стимуляции иммунологической реактивности иммунофан обладает выраженной способностью активировать антиоксидантную систему организма. Это проявляется в усилении активности каталазы и синтеза антиоксидантных белков — церулоплазмينا и лактоферина. Эти два свойства иммунофана позволили рекомендовать его в комплексной терапии онкологических больных не только для повышения иммунитета, но и для элиминации токсических свободнорадикальных и перекисных соединений. Его применение позволило существенно сократить лучевые реакции со стороны клеток белой крови и повысить их функциональную активность.

9 Стратегия применения ИТЛС

Как известно, ИТЛС редко используются в виде монотерапии. Основной их сферой применения являются вторичные иммунодефициты, при которых инфекционные агенты играют существенную роль в развитии заболевания. Поэтому в большинстве случаев для лечения этих иммунодефицитов применяются антибактериальные, противогрибковые и противовирусные препараты. Возникает вопрос, как и какие ИТЛС наиболее целесообразно применять в этих случаях? Здесь уместно напомнить, что в конечном итоге гибель большинства как внеклеточных, так и внутриклеточных микробов происходит в фагоцитарных клетках: нейтрофилах или макрофагах. Поэтому при лечении инфекционного компонента иммунодефицита целесообразно использовать те ИТЛС, которые усиливают функциональную активность фагоцитов. К ним относятся практически все основные современные препараты: ликолипид, миелопид, полиоксидоний и др. Наиболее целесообразно при лечении инфекционного компонента иммунодефицита назначать ИТЛС одновременно с антибиотиками. При комплексном применении антибиотика и ИТЛС по возбудителю наносится двойной удар: антибиотик существенно подавляет функ- >>

циональную активность возбудителя и делает его более чувствительным к киллерному эффекту фагоцита, а ИТЛС существенно стимулирует функциональную активность фагоцита, повышая его способность поглощать и убивать возбудителя. Аналогичная ситуация имеет место и при вирусной инфекции: ИТЛС (например, липопид), повышая цитотоксические свойства макрофагов и NK-клеток, существенно усиливает их способность убивать вирусинфицированные клетки — главный путь диссеминации возбудителя в организме. Здесь также уместно сказать, что, помимо антибиотиков, липопид хорошо взаимодействует и с препаратами интерферонового ряда и их индукторами. Нанесение тройного удара по возбудителю: противовирусное средство, липопид и индуктор интерферона, по нашим наблюдениям, является исключительно эффективным при ряде хронических герпетических и цитомегаловирусных инфекциях.

Таким образом, главным принципом применения ИТЛС при лечении инфекционного компонента иммунодефицита является его одновременное назначение с антибактериальными средствами, что значительно повышает клинический эффект.

• Заключение

Суммируя представленный материал, следует отметить, что практически все ИТЛС, применявшиеся в лечебной практике, показали неплохой эффект в плане лечения и профилактики вторичных иммунодефицитов. Эра иммунокорректирующей терапии с помощью ИТЛС только началась, и широкое клиническое внедрение препаратов этого профиля в будущем позволит уточнить, дополнить и, может быть, значительно расширить (или ограничить) спектр их применения, схемы и дозировки. Как известно, практика — лучший критерий истины.

При применении ИТЛС с лечебной целью следует всегда помнить о двух правилах иммунокорректирующей терапии: она, как правило, входит в состав комплексного лечения

и обязательным условием ее проведения является оценка иммунного статуса до и после лечения.

Наличие довольно большого числа ИТЛС не должно пугать практикующих врачей. Иммунная система состоит из ряда тесно связанных в функциональном плане компонентов, задача которых заключается в элиминации из организма чужеродных веществ антигенной природы. У каждого из компонентов этой системы могут быть свои относительно специфические агенты, модулирующие уровень их активности. В то же время следует помнить, что иммунная система работает по принципу системы мобилей [12]: активация одного из ее компонентов с помощью ИТЛС ведет к активации других участников системы, вследствие чего и получается положительный клинический эффект при использовании практически всех ИТЛС.

Литература

1. Андропова Т. М., Иванов В. Т. The structure and immunological function of glucosaminylmuramyl peptides. *Sov. Medic. Rev. D. Immunology*. Harwood Acad. Publ. 1991. 4. 1-63.
2. Арион В. Я. Иммунологически активные факторы тимуса. В кн.: *Итоги науки и техники*. Серия. Иммунология. М., 1981, т. 9.
3. Богомолова Н. С., Аббакумов Р. Н., Степаненко Р. Н. и др. Иммунокорректирующее действие миелопида у больных после операции на сердце в условиях искусственного кровообращения. *Иммунология*, 1991, №1. с. 55-58.
4. Винницкий Л. И., Бунатян К. А. Иммунологические проблемы в хирургической практике. Иммунологический мониторинг патологических состояний и иммунореабилитация. Тез. докл. всеросс. конф. М., 1995. с. 143-144.
5. Винницкий Л. И., Бунатян К. А., Пинегин Б. В. и др. Отечественный иммуномодулятор нового поколения липопид в комплексном лечении и профилактике инфекционных осложнений в хирургической практике. *Вестник РАМН*, 1997, №11, с. 46-48.
6. Иванов В. Т., Хаитов Р. М., Андропова Т. М., Пинегин Б. В. Липопид (глюкозаминилмурамилдипептид) — новый отечественный высокоэффективный иммуномодулятор для лечения и профилактики заболеваний, связанных со вторичной иммунологической недостаточностью. *Иммунология*. 1996. 2, 4-6.
7. Лазарева Д. Н., Алехин Е. К. Стимуляторы иммунитета. М.: Медицина, 1985.
8. Лебедев В. В., Шелепова Т. М., Степанов О. Г. и др. Иммунофан — регуляторный пептид в терапии инфекционных и неинфекционных болезней. М.: Изд. Праминко, 1998. с. 119.
9. Максимов С. Л., Лебедев В. В., Иванушкин. Кокорева Л. Н. Изменение некоторых показателей клеточного иммунитета у боль-

ных ХАГ и ХПГ и возможности выбора иммунокорректирующей терапии. *Материалы IV Всесоюзного съезда гастроэнтерологов*. М., 1990, т. 2, с. 169-171.

10. Михайлова А. А. Индивидуальные миелопептиды — лекарства «нового поколения», используемые для иммунореабилитации. *Int. J. Immunoreabilit.* 1996. 2, с. 27-31.

И. Патютко М. Ю. Клинико-иммунологическая оценка применения нового иммуномодулятора «полиоксидоний» в комплексной терапии гнойно-септических осложнений у хирургических больных. *Австрф. канд. дне*. М. 1996.

12. Петров Р. В. Я или не я. Иммунологические мобили. М.: Молодая гвардия, 1987.

13. Петров Р. В., Хаитов Р. М., Атауллаханов Р. И. Иммуногенетика и искусственные антигены. М.: Медицина, 1983.

14. Петров Р. В., Михайлова А. А., Захарова Л. А. и др. Myelopeptides - bone marrow mediators with immunostimulating and endorphin-like activity. *Scand. J. Immunol.* 1986. 24, 237-243.

15. Петров Р. М., Хаитов Р. М. Искусственные антигены и вакцины. М. Медицина. 1988.

16. Соловьев Г. М., Петрова И. В., Ковалев С. В. Иммунокоррекция, профилактика и лечение гнойно-септических заболеваний. М.: Медицина, 1987.

17. Степаненко Р. Н., Рязанов Н. К., Молдокулов О. А., Власенко Р. Я. Миелопид: иммунокорректирующая активность при переломах лицевых костей и травматическом остеомиелите. *Иммунология*. 1991. 1. с. 44-47.

18. Хаитов Р. М., Иванова А. С., Некрасов А. В., Патютко М. Ю. Результаты применения нового иммуномодулятора полиоксидония у больных с послеоперационными гнойно-септическими процессами. В кн.: *Актуальные проблемы клинической иммунологии*. Сочи, 1994, с. 109.

19. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., Бутаков А. А. и др. Иммунотерапия инфекционных послеоперационных осложнений с помощью нового иммуностимулятора липопида. *Иммунология*, 1994, 2, с. 47-50.

20. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения. *Клиническая медицина*, 1996, 8, с. 7-13.

21. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., Бутаков А. А., Андропова Т. М. Immunotherapy of infectious postoperative complications with glucosaminylmuramyl dipeptide. *Immunotherapy of Infectious*. Ed. N. Masihi. Marcel Dekker. Inc. N. Y., Basel. Hong Kong. 1994. 205-211.

22. Adam A., Lederer e. Muramyl peptides: immunomodulators, sleep factors and vitamins. *Med. Mes. Rev.* 1984, 4. p. 111-152.

23. Ellouz F., Adam A., Cioburi R., Lederer E. Minimal structural requirements for adjuvants activity of bacterial peptidoglycan derivatives. *Biochem. Biophys. Commun.* 1974, 59. p. 1317-1325.

24. Goldstein A. L., Thurman G. B., Cohen G. N., Hooper J. A. Thymosin: chemistry, biology and clinical application, in: *Biol. Activities of Thymic Hormones*. Ed. DW van Bekkeim. Rotterdam. 1975, p. 173.

25. Hadden J. W. Immunostimulants. *Immunol. Today*, 1993. 14. p. 275-280.